

Brucelosis recurrente

Recurrent brucellosis

Yazmín Rodríguez¹, Santiago Nariño Torres², Juan Felipe Jiménez Mora², Juan Camilo Vargas Charry²

RESUMEN

La brucelosis es la enfermedad zoonótica de origen bacteriano más prevalente en el mundo. Su epidemiología varía según el grado de industrialización, siendo ocupacional en países desarrollados y pediátrica en países en vías de desarrollo. Asociada al consumo de productos lácteos no pasteurizados, se caracteriza por presentar un cuadro no específico de fiebre, artralgia y visceromegalia. Su diagnóstico es de laboratorio debido a su cuadro febril inespecífico. La bacteria que tiene la facultad de vivir en un medio intracelular evade los mecanismos de inmunidad, haciéndola una infección de difícil control; sin embargo, la evidencia demuestra que esta no desarrolla la resistencia antibiótica presentada por otros organismos. Dentro de las opciones de tratamiento, están la doxiciclina más estreptomycin o rifampicina por seis semanas.

Caso: paciente masculino de 13 años de edad, quien acude al servicio de urgencias por presentar un cuadro clínico de fiebre cuantificada en 41°C de difícil manejo. Asociado presenta tos seca y rinorrea hialina; adicionalmente, vómito y diarrea autolimitados. El paciente tiene antecedente de dos episodios de brucelosis, el más reciente con compromiso del sistema nervioso central, tratado con esquema de rifampicina, doxiciclina y ciprofloxacina. También presenta historia de consumo de productos lácteos no pasteurizados. Se decide realizar pruebas de tamizaje y confirmatorias para brucelosis, siendo positiva la prueba Rosa de Bengala y negativas las pruebas confirmatorias (fijación del complemento y Elisa para *B. abortus*). Se inicia esquema usado previamente y se efectúa análisis para determinar otra causa para el síndrome febril prolongado, llevando a cabo análisis para enfermedades infecciosas, reumatológicas, además de mielocultivo y hemocultivo.

Conclusión: la brucelosis debe ser incluida dentro de los diagnósticos diferenciales de la fiebre de origen desconocido. Al no ser una enfermedad de notificación obligatoria, hace difícil su control epidemiológico. Debido a su baja resistencia antibiótica, se puede repetir el esquema antibiótico usado previamente en los pacientes.

PALABRAS CLAVE (DCCS): brucelosis, manifestaciones clínicas, tratamiento, diagnóstico.

ABSTRACT

Worldwide, Brucellosis is the most prevalent zoonosis. It is an infection of bacterial origin, and its epidemiology varies according to the economic development of each country. It is associated with the intake of unpasteurized milk and dairy products. It is characterized by an unspecific febrile syndrome, with arthralgia and visceromegaly. Its diagnosis is laboratory based, because of the unspecific syndrome that characterizes the infection. This bacteria has an intracellular phase in its life cycle, avoiding immune mechanisms, and making it difficult to diagnose and treat. However, evidence suggests that this organism do not tend to develop antibiotic resistance. Doxycycline, and streptomycin, or rifampin during 6 weeks are usually enough treating it.

A 13 years old male came to emergency with persistent fever, 41°C, dry coughing, hyaline rhinorrhea, vomit, and diarrhea. The patient had a previous episode of brucellosis with central nervous symptoms, and he was treated then with rifampin, doxycycline and ciprofloxacin. Also he had a history of exposure to unpasteurized dairy products. So doctors ran screening and confirmatory tests for brucellosis, with a positive Bengal rose, and negative confirmatory tests

1 Pediatra infectóloga, Clínica Infantil Colsubsidio.

2 Estudiante de Medicina, Universidad de los Andes (Bogotá D.C., Colombia).

Fecha de recepción: 09-01-14 - Fecha de revisión: 22-01-14 - Fecha de aceptación: 09-06-14

(complement fixation test, and Elisa). So the previous antibiotic regimen was initiated, while other prolonged febrile syndromes were studied in blood and bone marrow cultures, as well as rheumatologic diseases.

Brucellosis must be considered in the differential diagnosis of fever of unknown origin. Because it is not a compulsory notification disease its epidemiological control is difficult. And due to the low antibiotic resistance of these organisms it is plausible to repeat previous antibiotic regimens of doxycycline, streptomycin, and rifampin, in 6 weeks treatments.

KEY WORDS (MeSH): *brucellosis, clinical manifestations, treatment, diagnosis.*

INTRODUCCIÓN

La brucelosis es un enfermedad bacteriana causada por el coccobacilo de la familia *Brucella spp.* Es la infección zoonótica bacteriana más común a nivel mundial¹. Se transmite entre humanos por múltiples rutas y su método de adquisición más común es el consumo de alimentos lácteos no pasteurizados. El cuadro clínico de la brucelosis es un cuadro febril no específico asociado a artralgia y visceromegalia, especialmente hepatomegalia y esplenomegalia. Debido a su gran capacidad adaptativa para evadir los mecanismos inmunológicos, es una infección de difícil tratamiento, a pesar de no desarrollar evidencia de resistencia al manejo antibiótico establecido. Dado su cuadro clínico inespecífico, su diagnóstico es serológico y debe ser considerada entre los diagnósticos diferenciales de una fiebre de origen desconocido.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente masculino de 13 años de edad, quien se presenta al servicio de urgencias por manifestar un cuadro clínico consistente en fiebre cuantificada en 41°C de difícil control con acetaminofén que lleva una periodicidad de seis horas. Asociado presenta tos seca y rinorrea hialina; y, así mismo, vómito y diarrea autolimitados. El paciente tiene como antecedentes patológicos dos episodios de brucelosis, el más reciente con compromiso del sistema nervioso central, tratado con esquema triconjugado de rifampicina, doxiciclina y ciprofloxacina. Igualmente, se evidencia en la historia

clínica un historial de consumo de productos lácteos no pasteurizados. Se presenta al servicio de urgencia taquicárdico, con frecuencia cardíaca de 127 latidos por minuto, tensión arterial de 101/54 mm Hg y temperatura de 38,3°C. Se decide realizar pruebas de tamizaje y confirmatorias para brucelosis, siendo positiva la prueba Rosa de Bengala y negativas las pruebas confirmatorias (fijación del complemento y Elisa para *B. abortus*). Se inicia esquema triconjugado y se efectúa análisis para determinar otra causa para el síndrome febril prolongado, incluyendo análisis para enfermedades infecciosas, reumatológicas, neoplásicas, entre estos mielocultivo y hemocultivo.

DISCUSIÓN

La brucelosis es una infección de origen zoonótico asociada a la ganadería y la producción de productos lácteos no pasteurizados. En América Latina, México presenta la mayor incidencia anual de casos de brucelosis, especialmente en Estados fronterizos con los Estados Unidos. En América del Sur, Perú y Argentina tienen las mayores incidencias de 34,9 y 8,4 casos anuales por millón de habitantes. En Colombia, la incidencia es de 1,85 casos anuales por millón de habitantes². La enfermedad en áreas no endémicas es de origen ocupacional y la población más afectada son los adultos en comparación a las áreas endémicas, con una transmisión relacionada con la ingesta de alimentos contaminados, y el principal grupo poblacional afectado es el pediátrico¹.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Los *Brucella spp.* son cocobacilos Gram negativos miembros de la subdivisión alfa-2 de las proteobacterias. De las siete especies reconocidas, cuatro infectan a los humanos: *B. abortus*, *B. suis*, *B. melitensis* y *B. canis*.

Al ingresar en el cuerpo, la bacteria invade tejidos ricos en células reticuloendoteliales. Estas se internan en el citoplasma de los macrófagos evadiendo los mecanismos extracelulares de inmunidad. Adicionalmente, sintetiza un sistema de proteínas de membrana que se unen con el fagosoma y evita que esta se una a los lisosomas del macrófago, impidiendo su lisis. Codificados en el *operon virB*, el sistema de secreción tipo 4 (T4SS), generan las vacuolas contenedoras de brucelosis.

En segundo lugar, los lipopolisacáridos de membrana de la bacteria tienen polisacáridos tipo O que atenúan la respuesta de TNF- α y así evitan la activación bactericida de los fagocitos. También la atenuación de TNF- α y la disminución en la producción de IL-12 por parte de los macrófagos evitan que la respuesta inmune se dirija al tipo Th1 y se produce un fenómeno de anergia linfocítica, impidiendo la respuesta citotóxica de los CD8+ y CD4+³.

CUADRO CLÍNICO

Su principal manifestación clínica es la fiebre, acompañada de artralgias, mialgias y dolor lumbar; en el 10% de los casos reportados en hombres, se describe la epidídimo-orquitis como principal complicación. A nivel abdominal, puede existir dolor, pero los hallazgos más significativos fueron evidencia de hepatomegalia y/o esplenomegalia⁴.

A pesar de encontrar como signo principal del cuadro clínico la fiebre, la principal queja de los pacientes es la artralgia. En dos revisiones sistemáticas, una en Irán y otra en Arabia Saudita, se encontró que la monoartritis es el síntoma principal que lleva a consultar. Las articulaciones más afectadas son

la articulación de la rodilla y de la cadera, seguida del tobillo. La artralgia de extremidades superiores es rara^{5,6}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se realiza mediante el aislamiento de la bacteria en hemocultivo, mielocultivo o de otro tejido, sin embargo, se ve mejor efectividad en el mielocultivo. Aunque el agente crece en cualquier medio estándar, tiene mejor sensibilidad en el cultivo bifásico de Ruiz Castañeda. El principal problema de este método es el tiempo que tarda para crecer las colonias de *Brucella spp.*: en promedio 30 días.

Debido al tiempo de los cultivos, los métodos serológicos surgen como el paraclínico a elección en el ambiente hospitalario. Los más utilizados son el test de aglutinación sérica (SAT), el Rosa de Bengala (RBT) y el test de Coomb (CT). De los tres, el más rápido y que ha sido utilizado ampliamente como prueba de tamizaje es el Rosa de Bengala; no obstante, tiene la dificultad de que permanece positivo aun cuando la infección ha sido erradicada, por lo que carece de utilidad clínica en casos de brucelosis crónica o repetitiva.

El Elisa ha resultado ser una prueba más sensible que la SAT, sin embargo, puede ser afectada por otros factores que permiten dar falsos negativos en el caso de un exceso de IgG o un falso positivo, como la presencia de factor reumatoide.

En los últimos años, la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) permite diagnósticos más precisos en menos tiempo. Es más sensible que los cultivos y más específica que las pruebas serológicas. El gen objetivo es una proteína antigénica de membrana *bcs31*, común en todas las especies de *Brucella spp.* Pruebas confirmatorias para determinar la especie son requeridas con otros genes objetivos. El principal problema de esta prueba es su costo y poca disponibilidad⁷.

TRATAMIENTO

En una revisión Cochrane realizada en 2010, se evaluaron múltiples esquemas antibióticos; el que presentó mayor efectividad fue el de dos medicamentos con doxiciclina por seis semanas y estreptomocina por tres semanas en comparación con doxiciclina y rifampicina por seis semanas. El primero también demostró menor tasa de recaídas y menores efectos adversos⁸.

CONCLUSIÓN

La brucelosis es una enfermedad zoonótica prevalente en áreas rurales asociada al consumo de productos no pasteurizados. La población más afectada es la pediátrica en áreas no industrializadas. El síntoma principal es el dolor articular, principalmente una monoartralgia que compromete miembros inferiores, asociado a cuadro febril inespecífico, por lo que debe ser incluida en los diagnósticos diferenciales.

Para su diagnóstico, se requiere una alta sospecha y está basado en pruebas de laboratorio. Aunque su diagnóstico definitivo se realiza con mielocultivo en medios enriquecidos, en el ámbito clínico resultan más útiles las pruebas serológicas, en especial la Rosa de Bengala, Elisa y fijación del complemento. Nuevos métodos, como la reacción en cadena de la polimerasa, ayudan a efectuar con mayor eficiencia el diagnóstico. El tratamiento está basado en un esquema de tetraciclinas y aminoglicósidos o tetraciclinas y rifampicina que dura varias semanas.

La bacteria ha desarrollado mecanismos para una vida intracelular y evasión del sistema inmune, y no presenta resistencia contra los esquemas antes planteados, por lo que pueden ser repetidos de encontrarse ante una infección crónica.

REFERENCIAS

1. Yagupsky P. Pediatric brucellosis: an (almost) forgotten disease. *Adv Exp Med Biol* 2011;719:123-32.
2. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006;6(2):91-9.
3. Skendros P, Pappas G, Boura P. Cell-mediated immunity in human brucellosis. *Microbes Infect* 2011;13(2):134-42.
4. Dean AS, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, Zinsstag J. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(12):e1929.
5. Sasan MS, Nateghi M, Bonyadi B, Aelami MH. Clinical features and long term prognosis of childhood brucellosis in northeast iran. *Iran J Pediatr* 2012;22(3):319-25.
6. Zamani A, Kooraki S, Mohazab RA, Zamani N, Matloob R, Hayatbakhsh MR, et al. Epidemiological and clinical features of Brucella arthritis in 24 children. *Ann Saudi Med* 2011;31(3):270-3.
7. Al Dahouk S, Nöckler K. Implications of laboratory diagnosis on brucellosis therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9(7):833-45.
8. Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, Sadeghipour P. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD007179.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Clínica Infantil Colsubsidio, por la asesoría académica prestada durante la realización de este trabajo. También agradecemos a la Universidad de los Andes, por el apoyo en el uso de su sistema de bibliotecas y bases de datos para la revisión de la literatura.

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés surgidos anteriormente o durante la realización de este trabajo.